

Ethics at the interface of reproductive medicine and genetic technology : the case of mitochondrial disorders

Citation for published version (APA):

Bredenoord, A. L. (2010). Ethics at the interface of reproductive medicine and genetic technology : the case of mitochondrial disorders. Maastricht: Maastricht University.

Document status and date:

Published: 01/01/2010

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Whereas assisted reproductive technology (ART) was initially used for infertility problems, it has increasingly been deployed as a vehicle for genetic technology. This thesis examines ethical issues that arise at the interface of ART and genetics. More in particular, this thesis examines a specific case: the ethical issues that arise when reproductive genetic technology is used to prevent the transmission of mitochondrial disorders, particularly those caused by a mutation in the mitochondrial DNA (mtDNA). Whereas the ethical issues at the crossroads of ART and genetics are complex, this is even more so when reproductive genetic technology is deployed in the context of disorders caused by a mutation in the mtDNA.

When people talk about genes, they usually refer to the nuclear genome. All human cells, however, contain two different genomes. One indeed is located in the nucleus and follows a Mendelian pattern of autosomal recessive, dominant or X-linked inheritance. This genome is by far the largest, containing about 22.000 - 24.000 genes. The other genome is located in the mitochondria. These are tiny organelles, which exist outside the nucleus, in the cytoplasm. They serve as the 'powerhouses' of the cell. The mitochondrial genome is extremely small, containing 37 genes, which is about 0.1% of the total amount of DNA. Mitochondrial DNA disorders are clinically heterogeneous but usually severe disorders, involving defects in energy production. As there is no curative treatment, helping carriers of mitochondrial mutations to have healthy children has been a central focus of attention. This thesis offers an ethical evaluation of four reproductive genetic technologies used with the aim of preventing the transmission of mtDNA disease: prenatal diagnosis (PND), preimplantation genetic diagnosis (PGD), ooplasmic transfer (OT) and mitochondrial gene replacement by means of nuclear transfer (NT). Addressed are both the ethical issues 'at the bench', when a technology is preclinically (in the laboratory) developed as well as the ethical issues 'at the bedside', when a technology is offered to patients in the clinic.

PND and PGD involve genetic *testing* and *selection* of embryos and fetuses. PND refers to the genetic testing of a fetus, either by means of chorionic villus sampling (around the 12th week of gestation), or by means of amniocentesis (week 14-18 of gestation), possibly followed by a termination of pregnancy. In case of PGD, embryos created by means of *in vitro* fertilization (IVF) are analysed for a particular genetic mutation. After the genetic analysis, one or two unaffected embryos are transferred to the womb.

OT and NT involve genetic *intervention* or *modification*. OT encompasses the transfer of donor ooplasm with normal mitochondria to the oocyte of a woman who

carries mutant mtDNA in her oocytes. NT involves the transfer of the nuclear DNA of a woman carrying an mtDNA mutation into an enucleated donor oocyte. This should result in healthy offspring carrying the mtDNA of the oocyte donor and the nuclear genome of the prospective parents. The nuclear transplantation can be performed before and after IVF, using the nucleus of an unfertilized oocyte, the pronuclei of the zygote or the nucleus of a blastomere of an embryo.

Chapter 2 offers an overview of the moral landscape of PND and PGD for mitochondrial disorders. The terms ‘mitochondrial disorders’, ‘mitochondrial DNA disorders’ and ‘mitochondrial mutations’ are sometimes interchangeable used. Strictly speaking, however, these are separate categories, raising separate ethical questions. Therefore, we made a further classification of the different concepts. An ethically relevant distinction exists between applying ART for carriers of mitochondrial disease caused by a defect of the nuclear genome and for carriers of mtDNA mutations. The first group of mutations shows a Mendelian inheritance pattern. Offering ART, then, is comparable with ‘standard’ applications of ART. This is not to say that these applications are ethically unproblematic, but they do not raise novel ethical questions.

When applying ART for the second group of mitochondrial disorders, the ‘mtDNA disorders’, however, the ethical issues are intensified. Mitochondrial genetics varies from Mendelian genetics in several aspects. As a consequence, diseases due to a defect in the mtDNA show some special characteristics. Firstly, many mtDNA mutations are heteroplasmic. This means that there is a mixture of normal and mutant mtDNA in one person, the level of which can differ among tissues. If the mutant load, i.e. the ratio of mutant to normal mtDNA, exceeds a specific threshold, clinical features become manifest. However, the exact threshold to disease expression is often not known and genotype-phenotype correlations are often lacking, even within families. Secondly, the mtDNA is maternally inherited. Due to the so-called genetic bottleneck, extreme shifts in mutant load can be observed between mother and child and also siblings can have variable levels of mutant load. The characteristics of mtDNA make it difficult to estimate recurrence risks for a couple and if one decides to conduct PND or PGD, it is due to heteroplasmy often very difficult to interpret the test results and to predict the phenotype of the child. A limited number of mtDNA mutations allow reliable predictions, though results in the ‘grey zone’ are problematic. As a consequence, we show that these applications of PND and PGD confront both clinical practice and society at large with several ethical questions and issues for further debate, among which the acceptability of suboptimal genetic testing, the value and research use of embryos, terminating a pregnancy based on ambiguous data, the evaluation of late abortion, the ethics of PGD for

disorders with an incomplete penetrance and variable expression, the possible transfer of embryos with residual health risks, the acceptability of risks and drawbacks of genetic reproductive technology in general, and the scope and limits of reproductive autonomy and professional responsibility.

Chapter 3 goes more deeply into the subject of PGD for mtDNA disorders. Traditional applications of PGD are targeted at Mendelian and chromosomal disorders. In those cases, it is in principle certain whether the relevant gene defect is present and which of the available embryos can safely be transferred. In case of PGD for mtDNA disorders, this is less clear. It is conceivable that in some cycles only affected embryos are available for transfer. So instead of ‘promising’ parents a healthy child, PGD in these cases can only aim at reducing reproductive risk. From an ethical point of view, such a ‘risk-reducing’ PGD raises challenging questions about parental and medical responsibilities. The main argument in favour of PGD is that it offers couples at risk the opportunity of reducing their chances of having a severely affected child. Another important argument in favour of PGD concerns reproductive autonomy. This is usually defined as the right to control one’s own procreation unless there is a compelling reason for denying a person that control. The rationale behind this principle is that in a liberal democratic society, the presumption is that people should be free to make their own choices according to their own values.

There are many possible arguments against such a ‘risk-reducing’ PGD. For example, one could argue that the transfer of an embryo at risk is at odds with the welfare of the future child. We defended the reasonable welfare standard: (medically assisted) reproduction is morally acceptable as long as the resulting child has a reasonable chance of an acceptable quality of life; a high risk of serious harm would be the contra-indication. From this perspective, the transfer of an embryo at risk may be justifiable as long as the child will not run a high risk of serious harm. Another possible objection to PGD for mtDNA disorders is that such an application of PGD is too complex for parents to decide – and also our empirical studies show that many professionals consider mitochondrial genetics a ‘test case for reproductive autonomy’. Nevertheless, to deprive competent couples from reproductive options because the decisions are too complex amounts to a form of paternalism that would be hard to justify.

Although potential objections are manifold, we conclude that none of them supplies convincing moral arguments to regard risk-reducing PGD as unacceptable. Nevertheless, introducing this new application of PGD in clinical practice will raise further complex issues of determining conditions for its responsible use.

In **chapter 4** we examine the ethical questions that may successively arise when a couple asks for PGD for an mtDNA mutations and elaborate which conditions should be met in order to justifiably introduce PGD for mtDNA disorders in clinical practice. We defended two starting points. The first starting point regards the reasonable welfare standard (the child conceived by means of PGD for mtDNA disorders should have a reasonable chance of an acceptable quality of life). Using this standard has several implications. It for example implies that before PGD for mtDNA disorders can be considered, it should be clear whether PGD is sufficiently reliable. It is important to ascertain that the cell taken for analysis adequately represent the composition of the embryo as a whole. It also implies that an appropriate cut-off point is determined. A cut-off point is the threshold of mutant load above which no embryos are considered for transfer – and below which embryos are eligible for transfer. We scrutinize how to determine these cut-off points and how to use them in clinical practice – for example, when parents ask to take more or less risks. By avoiding a high risk of serious harm, the reasonable welfare standard formulates the lower limit of medical acting. If however, other things being equal, it is reasonably possible to reduce the risks of a medical treatment (or to enhance its benefits), ART included, then that is of course what the medical team should aim at. This is the rationale of the second starting point: continuous efforts should be made to minimize the risks as much as reasonably possible. This implies that although residual risks may well be acceptable, the parents and the medical team should make efforts to search for the ‘best possible’ embryo, meaning the embryo with the lowest mutant load and morphologically sound. We discuss several possibilities for searching for ‘better’ embryos, such as generating more embryos or starting a new IVF/PGD cycle.

Finally, we discuss whether follow-up studies should be conducted after the IVF/PGD procedure. Genetic testing of children born as a result of IVF/PGD for an mtDNA mutation could validate the PGD procedure by ascertaining that the genetic diagnosis made at the embryonic stage is a reliable predictor of the genotype and phenotype of the resulting child. This type of genetic testing would entail non-therapeutic medical scientific research with minors and is morally complex. A possible tension exists between the need to ensure that PGD is safe, effective and reliable and the need to protect the participating children. After weighing the many ethical pitfalls of genetically testing minors, we recommend to consider conducting a genetic test after birth.

Chapter 5 reports the results of the interviews that have been conducted with researchers and clinicians. Whereas a scientific and ethical debate about the possible reproductive options for carriers of mtDNA disease is developing, not much

information regarding the views and experiences of professionals exists. The results of our empirical study illustrate the impact on professionals of reproductive decision-making in the context of mtDNA disease. Professionals struggle with the handling of ambiguous data often linked to PND and PGD for mtDNA disorders, and all professionals feel that the inherent challenges of reproductive genetic testing and counseling are intensified in the context of mtDNA disorders. Professionals tend to regard the uncertainties as conflicting with their task of providing accurate information when counseling couples. They struggle with the tension between on the one hand the ideal of reproductive autonomy and on the other hand the reality of complex clinical decision-making. Whereas part of the professionals hold the opinion that reproductive autonomy is not endangered, others doubt whether the nuances of mitochondrial genetics can still be explained. Some have therefore decided not to offer specific types of prenatal tests or they exclude testing for some mutations. Those more positive towards testing introduce several mechanisms to control and reduce the uncertainties. They for example emphasize that only very experienced and well-equipped professionals in leading centers should offer this type of testing. Furthermore, those professionals are very anxious to find out the precise risks and to communicate these to their patients.

Although knowing the magnitude of any remaining risks is necessary for determining whether testing can be justifiably offered and although it is interesting from a scientific point of view, more precise calculations will not always provide couples involved with a better basis for decision-making. Besides the fact that people have a poor understanding of quantitative risk information, it can be questioned whether knowing the risks in detail will be helpful for them. Instead, professionals could pay attention to the consequences of living with a child with a mtDNA disorder, the range of possible clinical manifestations, the expected quality of life and the possibilities and limitations for the child (and its siblings). Here, the role of the counselor is to help people see what the possible consequences of the different reproductive options are. This implies the counselor and couple should discuss the uncertainties and moral dilemmas involved, the different reproductive strategies and their pros and cons. This chapter may be perceived as an example of how professionals deal with the inherent limitations in genetic knowledge representing the state of the art. After all, novel developments in medical genetics will continuously confront professionals with ambiguous information. Part of the uncertainty in mitochondrial genetics may be caused by insufficient knowledge and may therefore be reduced by future research. However, part of the uncertainty may be inherently linked to mtDNA genetics. In that case, reproductive counseling and decision-making will always remain complex in the context of mtDNA disease.

Chapter 6 identifies the ethical issues involved in OT and NT for mtDNA mutations, both the ethical issues associated with the development of OT and NT in the laboratory as well as ethical issues associated with a possible clinical application. Furthermore, we distinguish the conceptual issues from the ethical issues. The first conceptual issue regards the question whether OT and NT should be classified as forms of germ-line modification. The second conceptual issue regards the question whether NT is a type of human cloning. The ethical issues associated with OT and NT for mtDNA disease are manifold. For example, one could argue that NT leads to a child with two genetic mothers, one providing the nuclear DNA, the other the mtDNA. This provokes a discussion about the moral implication of ‘three genetic parents’ and the social meaning of genetic parenthood. Other ethical questions regard the acceptability of oocyte donation: oocytes are needed both for research and for reproductive purposes. Another major point of concern regards the health and safety risks for the child conceived by means of NT.

Whereas chapter 6 mapped the moral landscape of OT and NT for mtDNA disorders, **chapter 7** deepens the ethical issues involved with germ-line modification and reproductive cloning. First, we discuss whether NT entails germ-line modification. The mitochondrial genome differs in many aspects from the nuclear genome: first, the mitochondrial genome contains only a tiny amount of the total amount of DNA; second, it has a very specific function (providing the cell’s energy metabolism); third, it has its own transmission pattern. However, the distinctive feature of germ-line modification is that the genetic modification can be transmitted to further generations. Therefore, there is no good reason for not also applying the concept of germ-line modification to modification of the mitochondrial genome. Second, we discuss whether NT entails reproductive cloning. The answer to this question also depends on which definition of cloning one deploys. One variant of NT, in which the nucleus of a blastomere is transferred to an enucleated oocyte, may indeed amount to reproductive cloning. More in particular, it may amount to reproductive embryo cloning. If one deploys a ‘broad’ definition, then reproductive cloning refers to genetic copying - in our case the copying of an embryo. If one deploys a ‘narrow’ definition, then genetic copying is necessary but not sufficient; reproductive cloning, then, also presupposes genetic identity with at least one other born individual. In that case, transferring the nucleus of a blastomere to a donor oocyte would only involve reproductive cloning as long as at least two identical embryos are thus made, transferred and carried to term.

Subsequently, we examine the validity of the main categorical (non-safety) arguments used against germ-line modification and reproductive cloning. Opponents have for instance argued that germ-line modification and reproductive cloning are

repugnant and unnatural, or that they violate human dignity. Others have argued that germ-line modification would violate the child's right to an open future. This means a right to have one's future options kept open until one is capable of making one's own decisions. The moot point of the argument is the fear that it would become possible to alter presumed 'essential characteristics' of the make up of future generations. For this reason, germ-line modification of the nuclear DNA has led to more ethical controversy than modification of the mtDNA. We challenge the assumption that modification of the mtDNA is ethically less problematic than modification of the nuclear DNA because the first would not involve the possibility of altering essential characteristics. Even if mtDNA has only a basic cellular function, then it is still meaningful to say that germ-line modification of the mtDNA is likely to change the identity of the future person. However, even if NT may alter the identity of the child, then a clinical application of NT to prevent mtDNA, so we argue, could still be compatible with the position that one should not violate the child's right to an open future.

We conclude that were NT for mtDNA disease to become safe and effective, dismissing it because it involves germ-line modification and possibly also reproductive cloning is unjustified.

In **chapter 8**, we examine the moral acceptability of adding sex selection to PGD and/or NT for mtDNA disorders. A recent study has shown that a specific variant of NT is feasible in non-human primates. Due to this technical breakthrough, it seems only a matter of time before a first-in human application is considered. The health and safety risks for the child conceived by means of NT, however, are a major point of concern. In a clinical application of NT it may be difficult to avoid small amounts of affected mitochondria coming along with the oocyte, the pronuclei or the nucleus of the recipient woman. Although it is unlikely that this small amount of mutant mtDNA leads to clinical disease symptoms in the resulting child, it may rise to clinically relevant amounts in a next generation. This is also relevant when in case of PGD a low mutant low embryo is transferred. Due to the existence of a genetic bottleneck, a low-level mutant load in the second generation (the child to be conceived through PGD or NT) may rise to higher levels in the third generation (the couple's grandchildren). As mitochondria are transferred maternally, male offspring will not pass on their mutant DNA to the next generation. This leads to the question whether the avoidance of transgenerational health risks provides a morally acceptable reason for sex selection.

We discuss post- and preconceptional sex selection strategies. With postconceptional sex selection we refer to sex selection of IVF-embryos, which

requires PGD followed by selective transfer of a male embryo. With preconceptional sex selection we refer to sex selection prior to fertilization, which requires separation of X-bearing and Y-bearing spermatozoa, with subsequent selection for artificial insemination or IVF. We argue that adding sex selection for this purpose is morally acceptable in principle. Even though the health of the child to be conceived is not at stake (as required in the traditional justification of sex selection for medical reasons), the reason for choosing or preferring a boy is still health-related. However, the proportionality of adding post- and/or preconceptional sex selection to PGD or NT for mtDNA disease is a relevant concern. If PGD is already part of the procedure, either as the central technology or as a back-up test after NT, preferentially transferring male embryos could be a morally acceptable way of reducing possible risks and burdens. To start an IVF/PGD-cycle especially for this purpose would be disproportional. In theory, preconceptional sex selection is a morally superior option: it is less intrusive, less costly and it does not involve embryo loss. In practice, however, preconceptional sex selection is not fail-safe, especially not for selecting Y-bearing sperm. Nevertheless, preconceptional sex selection may be morally justified as a means to increase the chances of obtaining male embryos.

Chapter 9 looks back at the main results, conclusions and limitations of this thesis and forward to questions for future research. We conclude that all strategies, with the exception of OT, could potentially serve as acceptable reproductive options for couples at risk of transmitting an mtDNA mutation to their future offspring. As OT is unsuitable as a reproductive option for carriers of mtDNA mutations and not proven safe, clinically offering OT would be both futile and unethical. With regard to PND, PGD and NT, the adjective ‘potentially’ is used to indicate that none of these strategies is unconditionally acceptable. All reproductive options ask for a further filling in: whereas PND and PGD require further qualifications for a responsible use in clinical practice, NT requires further preclinical research before a clinical application could be appropriate (and the ethics of a first-in-human application of NT for mtDNA asks for further debate as well). Having to reproduce by means of one of the reproductive interventions as described in this thesis is, in some way, a tragic situation as all interventions offer some serious moral disadvantages. If, or as long as, not one strategy clearly towers above the others, it seems reasonable to allow the couple to prioritise and balance the pros and cons of the available interventions according to their own values (and these are considerations in which reasonable people may come to different conclusions). Of course, this is not without any qualifications. After all, the moral minimum as defended in this thesis regards the avoidance of a high risk of serious harm for the child, added with continuous efforts to reduce these risks as much as reasonably possible.

Samenvatting

Ethiek op het snijvlak van voortplantingsgeneeskunde en genetische technologie: mitochondriële ziekten als casus

Hoewel aanvankelijk ontwikkeld om mensen met vruchtbaarheidsproblemen te helpen kinderen te krijgen, wordt voortplantingstechnologie steeds vaker ook gebruikt als 'kruiwagen' voor genetische technologie. Technieken op het snijvlak van voortplantingsgeneeskunde en genetica, 'reproductieve genetische technologie', roepen complexe ethische vraagstukken op. Dit geldt des te meer wanneer deze technologie wordt gebruikt ter preventie van ziekten die veroorzaakt worden door een mutatie (wijziging) in het mitochondrieel DNA (mtDNA), de zogenaamde 'mitochondriële DNA-ziekten'.

Wanneer mensen over genen praten, bedoelen ze daar meestal onze kerngenen mee, oftewel het kern-DNA. Alle menselijke cellen bevatten echter twee verschillende soorten DNA. Eén daarvan is gelegen in de celkern en volgt een Mendeliaans overervingspatroon, waarbij de genen voor de ene helft via de moeder en voor de andere helft via de vader worden geërfd. Met ongeveer 22.000 tot 24.000 genen is dit verreweg het grootste genoom.

Het ander genoom, dat uitsluitend via de moeder wordt doorgegeven, ligt in de mitochondriën. Deze kleine organellen liggen buiten de celkern, in het cytoplasma van de cel. Het zijn de 'energiefabriekjes' van de cel. Met slechts 37 genen is het mitochondrieel genoom heel klein – het maakt slechts 0.1% van ons totale DNA uit. Mutaties in het mtDNA kunnen echter leiden tot een breed scala aan veelal ernstige ziekten, meestal in organen of weefsels die veel energie nodig hebben. Patiënten melden zich in de kliniek met uiteenlopende aandoeningen, waaronder spierziekten, lever- en hartfalen, diabetes, blindheid, doofheid en neurologische aandoeningen. Een goede behandeling is er vaak niet. Daarom proberen draagsters van mitochondriële mutaties veelal te voorkomen dat ze de mutatie doorgeven aan hun nageslacht. In theorie hebben stellen met een kinderwens vier mogelijkheden om te proberen gezonde, genetisch eigen kinderen te krijgen: prenatale diagnostiek, pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD), ooplasmatransplantatie (OT) en celkerntransplantatie (in dit proefschrift 'nuclear transfer', NT, genoemd). Dit proefschrift biedt een ethische evaluatie van het gebruik van deze reproductieve genetische technologieën ter preventie van mtDNA-ziekten. Daarbij wordt zowel aandacht besteed aan ethische vragen die rijzen in het laboratorium, wanneer een techniek ontwikkeld wordt, als aan ethische vragen die zich voordoen aan het bed, wanneer een techniek in de kliniek wordt aangeboden.

Prenatale diagnostiek is het genetisch testen van een foetus door middel van een vlokcentest (rond de twaalfde week van de zwangerschap) of vruchtwaterpunctie

(week veertien tot achttien). Bij aanwezigheid van de gezochte mutatie kunnen ouders overwegen de zwangerschap af te breken.

Bij PGD (ook wel embryoselectie genoemd) worden door middel van *in vitro* fertilisatie (IVF) gemaakte embryo's onderzocht op de specifieke genetische mutatie. Dit gebeurt meestal in het achtcellig stadium. Gezonde embryo's komen vervolgens in aanmerking voor plaatsing in de baarmoeder, met als doel de totstandbrenging van een zwangerschap.

In geval van OT wordt ooplasma van een gedoneerde eicel, zonder de celkern maar met mitochondriën, in de eicel van een draagster van een mtDNA-mutatie geïnjecteerd.

In geval van NT wordt het kern-DNA van een draagster van een mtDNA-mutatie getransplanteerd naar een 'ontkernde' donoreicel (dat wil zeggen dat de kern uit de eicel is gehaald). De nieuwe eicel die daardoor ontstaat heeft het kern-DNA van de wensmoeder en de mitochondriën (met het mtDNA) van de eiceldonor. De transplantatie kan zowel voor als na de bevruchting (door middel van IVF) plaatsvinden, dus bij de onbevruchte en bij de bevruchte eicel (embryo).

In **hoofdstuk 2** wordt het morele landschap van prenatale diagnostiek en PGD voor mitochondriële ziekten in kaart gebracht. De termen mitochondriële ziekten, mitochondrieel DNA ziekten en mitochondriële mutaties worden vaak door elkaar gebruikt. Strikt gesproken zijn het echter verschillende categorieën, met verschillende ethische vragen. Daarom wordt in dit hoofdstuk een verdere classificatie van de verschillende concepten en de daarmee gepaard gaande ethische vragen gemaakt. Er bestaat een ethisch relevant onderscheid tussen het gebruik van reproductieve genetische technologie voor draagsters van mitochondriële ziekten die veroorzaakt worden door een mutatie in de kerngenen en voor draagsters van mtDNA-mutaties. Het gebruik van reproductieve genetische technologie ter voorkoming van het doorgeven aan het nageslacht van de eerste groep mutaties is vergelijkbaar met de 'standaard' toepassingen van diezelfde technologie in de voortplantingsgeneeskunde. Dit betekent niet dat deze toepassingen ethisch onproblematisch zijn, maar zij geven geen aanleiding tot nieuwe ethische vragen. Wanneer reproductieve genetische technologie gebruikt wordt voor hulp bij voortplanting aan draagsters van een mutatie in de tweede groep, de mtDNA-mutaties, dringen zich nieuwe ethische vragen op. Dit komt door de specifieke kenmerken van de mitochondriële genetica.

Ten eerste zijn veel mtDNA-mutaties heteroplasmisch. Heteroplasmie wil zeggen dat er in één individu zowel gemuteerd als normaal mtDNA is, waarbij een hele reeks aan verhoudingen tussen afwijkend en normaal mtDNA mogelijk is. Als de 'mutant load', dat wil zeggen de verhouding tussen gemuteerd en normaal mtDNA een

bepaalde drempel overschrijdt, kunnen ziektesymptomen optreden. De exacte drempel is echter vaak niet bekend. Ten tweede vindt de overerving van het mtDNA plaats langs maternale lijn: kinderen erven hun mitochondriën van hun moeder en derhalve geven alleen dochters het mtDNA weer door aan de volgende generatie. Door het mechanisme van de genetische flessenhals (genetic bottleneck) kunnen tussen generaties grote verschuivingen in mutant load optreden. Variatie in de ernst van de ziekte door verschillen in de verhouding tussen gemuteerd en normaal mtDNA komen zelfs binnen families en tussen broers en zussen voor.

Door deze kenmerken is het moeilijk om voor dragers met kinderwens de risico's op een aangedaan kind in te schatten. Als een stel met behulp van prenatale diagnostiek of PGD een kind probeert te krijgen, is het door heteroplasmie vaak moeilijk om de resultaten van de genetische test te interpreteren en de gezondheid van het toekomstig kind te voorspellen. Voor slechts een beperkt aantal mtDNA-mutaties zijn betrouwbare voorspellingen te doen, en zelfs voor deze mutaties zijn testuitslagen in de tussenliggende grijze gebieden problematisch. Als gevolg hiervan roepen zowel prenatale diagnostiek en PGD voor mtDNA mutaties een grote variëteit aan ethische vragen op. Mogen suboptimale genetische tests worden aangeboden? Mogen embryo's gebruikt (en gekweekt) worden voor wetenschappelijk onderzoek? Is het geoorloofd om embryo's met mogelijke gezondheidsrisico's in de baarmoeder te plaatsen? Is het aanvaardbaar om een zwangerschap af te breken op grond van ambivalente informatie, en zo ja, tot wanneer in de zwangerschap mag dat? Een andere vraag betreft de ethiek van PGD voor ziekten met een incomplete penetrantie en variabele expressie (dat wil zeggen dat niet iedereen met de mutatie ziek wordt en dat een variabiliteit in ernst en verschijnselen van de ziekte bestaat). Relevante overwegingen zijn ook de reikwijdte van het principe van reproductieve autonomie, de professionele verantwoordelijkheid van artsen en de aanvaardbaarheid van risicovolle voortplantingstechnologie.

In **hoofdstuk 3** wordt dieper ingegaan op de ethische aanvaardbaarheid van PGD voor mtDNA-ziekten. Traditionele toepassingen van PGD zijn gericht op Mendeliaanse en chromosomale ziekten, waarbij in principe duidelijk is of het gemuteerde gen in het embryo aanwezig is en welk embryo teruggeplaatst kan worden. Dit is minder duidelijk voor mtDNA-ziekten en het is goed denkbaar dat slechts aangedane embryo's voorhanden zijn. In deze gevallen kan PGD het risico op een aangedaan kind wel verminderen, maar niet wegnemen. Het belangrijkste argument vóór een dergelijke risico-reducerende PGD is dat het stellen met een kinderwens de mogelijkheid biedt het risico op een ernstig aangedaan kind te verminderen en de hogere risico's van een natuurlijke voortplanting te omzeilen. Een ander belangrijk argument voor PGD is het principe van reproductieve autonomie: de

vrijheid van mensen om zelf te beslissen óf ze kinderen willen, en zo ja hoe, wanneer, hoeveel, met wie en onder welke omstandigheden. De overheid grijpt alleen in als daar dwingende redenen voor zijn. De gedachte achter dit principe is dat in een liberaal-democratische maatschappij, waarin verschillende opvattingen over het goede leven bestaan, mensen zo veel mogelijk vrijheid moet worden gegeven om hun eigen beslissingen te nemen volgens de waarden die voor hen belangrijk zijn – juist ook bij hoogstpersoonlijke zaken als het al dan niet krijgen van kinderen.

Er zijn verschillende argumenten tégen een dergelijke risico-reducerende PGD in te brengen. Zo is bijvoorbeeld te betogen dat het in de baarmoeder plaatsen van een embryo als sprake is van een bekend risico dat deze zal uitgroeien tot een kind dat later ziek wordt, niet in overeenstemming is met de verantwoordelijkheid van de arts om rekening te houden met het welzijn van het toekomstig kind. In dit proefschrift wordt de standaard verdedigd dat (medisch geassisteerde) voortplanting moreel aanvaardbaar is zolang het resulterende kind een redelijke kans heeft op een acceptabele kwaliteit van leven; de contra-indicatie is een ‘hoog risico op ernstige schade’. We noemen dit de ‘redelijke welzijnsstandaard’ (reasonable welfare standard). Vanuit dit perspectief is het terugplaatsen van een embryo aanvaardbaar zolang de gezondheidsrisico’s niet zo groot zijn dat het toekomstig kind een grote kans heeft om ernstig aangedaan te zijn. Ook al is PGD voor mtDNA-ziekten niet zonder bezwaren, geen van deze bezwaren vormt een doorslaggevend argument om deze (nieuwe) toepassing van PGD op voorhand af te wijzen. Wel zal de introductie in de kliniek aanleiding geven tot een reeks complexe ethische vragen en er zullen dan ook voorwaarden geformuleerd moeten worden voor een verantwoord gebruik in de kliniek.

In **hoofdstuk 4** bespreken we de ethische vragen die rijzen wanneer een stel daadwerkelijk bij de kliniek aanklopt voor PGD voor een mtDNA mutatie. We formuleren de voorwaarden en zorgvuldigheidsvereisten waaraan voldaan moet zijn wil PGD voor een mtDNA-mutatie ethisch te verantwoorden zijn. We verdedigen hierbij twee uitgangspunten, die beide consequenties hebben voor het ontwikkelen en aanbieden van PGD voor mtDNA-ziekten.

Het eerste uitgangspunt, de redelijke welzijnsstandaard, impliceert dat van tevoren duidelijk moet zijn dat PGD voor de betreffende mutatie voldoende betrouwbaar is; er dient vastgesteld te worden dat de geanalyseerde cel representatief is voor de overige cellen van het embryo. Een andere implicatie van de redelijk welzijnsstandaard is dat van tevoren een drempelwaarde (cut-off point) moet worden vastgesteld. Embryo’s met een mutant load boven deze drempelwaarde komen niet in aanmerking voor terugplaatsing. Vervolgens bespreken we hoe een dergelijke drempelwaarde per mutatie vastgesteld kan worden en hoe deze vervolgens

gehanteerd kan worden in de kliniek – bijvoorbeeld wanneer een stel vraagt meer of juist minder risico's te nemen.

Het voorkómen van een hoog risico op ernstige schade zien we als de morele ondergrens van het medisch handelen. Daarnaast verdedigen we als tweede uitgangspunt de morele inspanningsverplichting om de risico's van een medische behandeling zoveel als redelijkerwijs mogelijk te verminderen. Dit impliceert dat hoewel restrisico's acceptabel zijn, toekomstige ouders en het medisch team zich tegelijkertijd moeten inspannen om het best mogelijke embryo te zoeken. Hiermee bedoelen we een kwalitatief goed embryo met een zo laag mogelijke mutant load. We bediscussiëren verschillende manieren waarop naar betere embryo's gezocht kan worden, bijvoorbeeld door het genereren van meer embryo's of door het opstarten van een nieuwe IVF/PGD-cyclus.

Tot slot bespreken we of, en zo ja welk follow-up onderzoek moet worden gedaan na het PGD-traject. Het genetisch testen van de kinderen geboren door middel van PGD voor een mtDNA-mutatie zou kunnen uitwijzen of PGD inderdaad betrouwbaar is voor de mutatie in kwestie. Het kan uitwijzen of de genetische diagnose in het embryonale stadium een goede voorspeller is van de genetische opmaak en de gezondheid van het kind na de geboorte. Een dergelijke test komt echter neer op het doen van niet-therapeutisch wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen, een complex en gevoelig thema. Er bestaat een mogelijk spanningsveld tussen enerzijds de behoefte vast te stellen of PGD veilig, effectief en betrouwbaar is en anderzijds de bescherming van het kind. Ondanks de verschillende ethische valkuilen doen we de aanbeveling dat het genetisch testen van pasgeborenen tenminste moet worden besproken en overwogen.

In **hoofdstuk 5** worden de resultaten van de interviews met onderzoekers en artsen gerapporteerd. Kenmerkend voor prenatale diagnostiek en PGD voor mtDNA-mutaties is de mogelijk dubbelzinnige en onzekere informatie. Professionals worstelen hiermee: zij ervaren het reproductief genetisch testen en counselen in de context van mtDNA-ziekten als uitermate lastig. Ze vinden dat de onzekerheden soms conflicteren met hun taak om accurate informatie te verschaffen aan paren en worstelen met het spanningsveld tussen enerzijds het ideaal van reproductieve autonomie en anderzijds de complexe realiteit van de klinische besluitvorming. Een deel van de professionals is dan ook van mening dat de onzekerheden en technische details van de mitochondriële genetica een bedreiging vormen voor de autonome besluitvorming van paren. Zij betwijfelen of de nuances van de mitochondriële genetica nog wel uitgelegd kunnen worden. Sommigen hebben daarom besloten bepaalde prenatale tests niet (meer) aan te bieden voor mtDNA-mutaties, of dat voor bepaalde mtDNA-mutaties niet meer te doen. Diegenen die positiever tegenover

reproductief genetisch testen staan, introduceren verschillende mechanismen om de onzekerheden te beheersen en te verminderen. Ze benadrukken bijvoorbeeld dat alleen zeer ervaren en goed geoutilleerde professionals in leidende centra deze tests mogen aanbieden. Voorts zijn deze professionals er op gebrand om de risico's heel precies te berekenen en in detail met hun patiënten te bespreken.

De grootte van de risico's is natuurlijk van belang om te bepalen of het ethisch verantwoord is om bepaalde genetische tests aan te bieden. Dat is ook van belang vanuit een wetenschappelijk perspectief. Echter, een heel precieze risicoberekening zal paren waarschijnlijk niet helpen bij het maken van beslissingen. Naast het gegeven dat mensen moeite hebben met het verwerken van kwantitatieve risico-informatie, kan men zich afvragen of kennis van heel gedetailleerde risico's behulpzaam is bij het maken van reproductieve beslissingen. Daarom doen we verdere suggesties voor de counseling. Professionals zouden in de counseling vooral aandacht moeten besteden aan wat het wil zeggen om te leven met een kind met de desbetreffende mtDNA-ziekte, aan de aard van de mogelijke ziektesymptomen, aan de te verwachten kwaliteit van leven en aan de voor het kind te verwachten mogelijkheden en beperkingen. Het is de rol van de counselor mensen te helpen de mogelijke consequenties van de verschillende reproductieve opties te (over)zien. Dit betekent dat de counselor en het paar de onzekerheden, de morele dilemma's en de voors en tegens van de verschillende reproductieve strategieën met elkaar bespreken.

De empirische studie kan gezien worden als een illustratie van hoe professionals omgaan met de beperkingen en onzekerheden die inherent zijn aan toepassing van de nieuwste wetenschappelijke kennis. Nieuwe ontwikkelingen in de medische genetica zullen professionals voortdurend confronteren met dubbelzinnige informatie. Voor zover de onzekerheden waarmee de toepassing van de mitochondriële genetica gepaard gaat, voortkomen uit een gebrek aan kennis, kan wetenschappelijk onderzoek die onzekerheden verminderen. Voor zover het echter gaat om de inherente complexiteit van de mitochondriële genetica zal een restonzekerheid (en daarmee een ingewikkeld counseling- en besluitvormingsproces) onvermijdelijk blijven.

In **hoofdstuk 6** wordt het morele landschap van OT en NT voor mtDNA-ziekten in kaart gebracht. We maken een onderscheid tussen conceptuele en normatieve vraagstukken. Een eerste conceptueel punt is of OT en NT vormen van kiembaanmodificatie zijn. Een tweede conceptueel punt is of NT een vorm van kloneren is. Daarna inventariseren we de normatieve vragen. NT resulteert bijvoorbeeld in een kind met genetisch materiaal van twee vrouwen, van wie één het kern-DNA doorgeeft en één het mtDNA. Dit leidt tot een discussie over de morele

implicaties van het hebben van drie genetische ouders en de maatschappelijke betekenis van genetisch ouderschap. Een andere ethische vraag betreft de aanvaardbaarheid van eiceldonatie: zowel voor onderzoeksdoeleinden als voor het tot stand brengen van een zwangerschap zijn gedoneerde eicellen nodig. Ook de mogelijke gezondheidsrisico's voor het toekomstig kind waarmee de toepassing van OT en NT gepaard kan gaan zijn een belangrijk punt van aandacht.

In **hoofdstuk 7** wordt dieper ingegaan op twee specifieke ethische aspecten van OT en NT: kiembaanmodificatie en reproductief kloneren. De discussie over kiembaanmodificatie heeft zich vooral toegespits op wijziging van het kern-DNA. In een aantal opzichten verschilt het mtDNA van het kern-DNA. Ten eerste maakt het mtDNA slechts een klein onderdeel uit van het totale DNA van een mens. Ten tweede heeft het mtDNA een heel specifieke functie (de cel van energie voorzien). Ten derde heeft het mtDNA haar eigen overervingmechanisme. We beargumenteren dat NT voor mtDNA-ziekten ondanks deze verschillen toch als een vorm van kiembaanmodificatie moet worden gezien. Kenmerkend voor kiembaanmodificatie is immers dat er een wijziging in het DNA wordt aangebracht die doorgegeven wordt aan volgende generaties. Er is daarom geen goede reden om alleen bij het aanbrengen van wijzigingen in het kern-DNA van kiembaanmodificatie te spreken en niet óók als het gaat om verandering van het mtDNA.

Hierna bespreken we of NT een vorm van reproductief kloneren is. Het antwoord op deze vraag hangt af van de definitie. Eén variant van NT, waarin de kern van een blastomeer (één cel uit een achtcellig embryo) in een ontkernde donoreicel wordt geplaatst, zou inderdaad als een vorm van reproductief kloneren kunnen worden gezien, meer in het bijzonder als een vorm van reproductieve embryoklonering. In een brede definitie verwijst reproductief kloneren naar genetisch kopiëren – in onze discussie: het tot stand brengen van genetisch identieke embryo's. In een smalle definitie is genetisch kopiëren noodzakelijk maar niet voldoende: voordat van reproductief kloneren gesproken kan worden dient er sprake te zijn van genetische identiteit met ten minste één geboren individu. Als die definitie wordt gevolgd zou het transplanteren van een kern van een blastomeer naar een gedoneerde eicel alleen reproductief kloneren behelzen wanneer dit resulteert in de geboorte van ten minste twee genetisch identieke kinderen.

Hierna onderzoeken we de validiteit van de belangrijkste argumenten tegen kiembaanmodificatie en reproductief kloneren. We gaan hier in op de categorische bezwaren, niet op de gezondheidsrisico's en veiligheidsaspecten. Tegenstanders zeggen bijvoorbeeld dat kiembaanmodificatie en reproductief kloneren weerzinwekkend en onnatuurlijk zijn, of dat ze de menselijke waardigheid aantasten. Anderen betogen dat kiembaanmodificatie het recht van een kind op een open

toekomst schendt: we zouden de toekomst van kinderen zo open mogelijk moeten houden zodat ze, wanneer ze daartoe later zelf in staat zijn, hun eigen keuzes kunnen maken. De kern van dit argument is de vrees dat het mogelijk wordt essentiële kenmerken van toekomstige personen te veranderen. Mede om deze reden heeft kiembaanmodificatie van het kern-DNA tot meer ethische controverse geleid dan wijziging van het mtDNA. We betwisten de veronderstelling dat modificatie van het mtDNA ethisch minder problematisch is dan wijziging van het kern-DNA omdat wijziging van het mtDNA niet tot wijziging van essentiële kenmerken zou kunnen leiden. Zelfs als het mtDNA een basale cellulaire functie vervult, dan nog kan men verwachten dat modificatie van het mtDNA de identiteit van de toekomstige persoon verandert. We beargumenteren dat de ethische aanvaardbaarheid van NT voor mtDNA-ziekten niet zozeer afhangt van de vraag of de identiteit van een toekomstig persoon wordt veranderd (elke genetische modificatie zal dat waarschijnlijk doen), maar van de vraag of het recht van een kind op een open toekomst wordt geschonden. Dit hoeft niet het geval te zijn bij een klinische toepassing van NT voor mtDNA-ziekten. Mits veilig en effectief, is het gegeven dat NT voor mtDNA ziekten kiembaanmodificatie en mogelijk ook reproductief klonen behelst geen goede reden om het af te wijzen.

In **hoofdstuk 8** onderzoeken we of het ethisch aanvaardbaar is om geslachtsselectie toe te voegen aan PGD en/of NT voor mtDNA ziekten. Een recente wetenschappelijke studie heeft aangetoond dat NT uitvoerbaar is bij primaten. Door deze technische doorbraak lijkt het slechts een kwestie van tijd voordat een eerste toepassing bij de mens overwogen wordt. De mogelijke aan toepassing van NT verbonden gezondheidsrisico's zijn echter een belangrijk punt van aandacht. Men verwacht dat het moeilijk te voorkomen zal zijn dat tijdens de transplantatie kleine hoeveelheden aangedane mitochondriën meekomen met de kern of voorkernen van de eicel van de wensmoeder. Ook al valt niet te verwachten dat dit tot ziektesymptomen in het resulterende kind leidt, dan nog kan het tot ziektesymptomen in een volgende generatie leiden. Dit is ook het geval wanneer bij PGD een embryo met een lage mutant load wordt teruggeplaatst. Door het mechanisme van de genetische flessenhals kan een lage mutant load in de tweede generatie (het kind geboren door middel van PGD) stijgen tot een hogere mutant load in de derde generatie (de kleinkinderen van het paar). Aangezien de mitochondriën via de moeder worden geërfd, zal bij mannelijk nageslacht de mutatie niet verder doorgegeven worden. Dit leidt tot de vraag of het voorkómen van transgenerationale gezondheidsrisico's een ethisch aanvaardbare reden is voor geslachtsselectie.

Geslachtsselectie kan plaatsvinden voor en na de conceptie. Bij preconceptionele geslachtsselectie (dus voor de bevruchting) worden de X-dragende en Y-dragende

zaadcellen van elkaar gescheiden. Vervolgens wordt het Y-dragende sperma gebruikt voor de bevruchting. Bij postconceptionele geslachtsselectie worden embryo's tot stand gebracht door middel van IVF. Vervolgens worden alleen mannelijke embryo's gebruikt voor de totstandkoming van een zwangerschap.

We betogen dat geslachtsselectie ter preventie van transgenerationele gezondheidsrisico's in principe ethisch verdedigbaar is. Ook al staat de gezondheid van het toekomstig kind niet direct op het spel (waarmee geslachtsselectie traditioneel gesproken gerechtvaardigd wordt), de reden om voor een jongetje te kiezen heeft wel te maken met de gezondheid van het nageslacht. Een belangrijk punt van aandacht is echter de proportionaliteit: staan de materiële en immateriële kosten nog in redelijke verhouding tot het doel (het voorkomen van transgenerationele gezondheidsrisico's)? We beargumenteren dat het preferentieel terugplaatsen van mannelijke embryo's ethisch te verantwoorden is zolang PGD toch al wordt uitgevoerd. Het voor dit doel speciaal opstarten van een IVF/PGD-cyclus vinden we disproportioneel. In theorie heeft preconceptionele geslachtsselectie de voorkeur: het is minder invasief, minder duur en er worden geen embryo's weggegooid. In de praktijk blijkt geslachtsselectie in dit stadium echter feilbaar te zijn, met name wanneer Y-dragend sperma geselecteerd wordt. Niettemin zou preconceptionele geslachtsselectie een ethisch verantwoorde techniek kunnen zijn om de kans op mannelijk nageslacht te verhogen.

In **hoofdstuk 9** wordt teruggeblikt op de belangrijkste resultaten, conclusies en beperkingen van dit proefschrift. Ook kijkt het vooruit naar belangrijke vragen voor toekomstig onderzoek. We concluderen dat alle strategieën, met de uitzondering van OT, potentieel aanvaardbare reproductieve mogelijkheden bieden voor dragers van mitochondriële mutaties. Aangezien en zolang OT ongeschikt is als een reproductieve optie voor dragers van mtDNA-ziekten en niet bewezen veilig, is het aanbieden van OT niet aan de orde. Voor prenatale diagnostiek, PGD en NT voor mtDNA-ziekten geldt dat geen van deze technieken onvoorwaardelijk acceptabel is: alle technieken zijn gebonden aan belangrijke voorwaarden en zorgvuldigheidsvereisten. Bij prenatale diagnostiek en PGD zijn er aanvullende criteria voor een verantwoord gebruik in de kliniek, voor NT is verder onderzoek in het laboratorium vereist voordat een klinische toepassing overwogen kan worden. Over de ethiek van een eerste toepassing van NT bij de mens is een nadere discussie noodzakelijk.

Dat mensen met een kindervens zich tot een van de in dit proefschrift besproken technieken moeten wenden is in zekere zin tragisch, omdat alle reproductieve strategieën gepaard gaan met moeilijke beslissingen en morele knelpunten. Zolang niet één van de strategieën duidelijk boven de andere uitsteekt (en ook moreel

gesproken duidelijk te verkiezen is) is het redelijk om paren zelf de voor- en nadelen van de verschillende reproductieve strategieën te laten wegen. Het is belangrijk dat zij een beslissing kunnen nemen die te rijmen valt met hun eigen waarden en opvattingen, met hoe zij in het leven staan. Dat is hier natuurlijk niet de enige relevante overweging: het morele minimum zoals verdedigd in dit proefschrift luidt dat een hoog risico op ernstige schade voor het toekomstig kind voorkomen dient te worden, aangevuld met de inspanningsverplichting de risico's van een interventie zoveel als redelijkerwijs mogelijk te reduceren.